



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 102 56 264 A1 2004.06.24

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 102 56 264.4

(22) Anmeldetag: 03.12.2002

(43) Offenlegungstag: 24.06.2004

(51) Int Cl.⁷: C07D 401/14

C07D 401/04

(71) Anmelder:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
55218 Ingelheim, DE

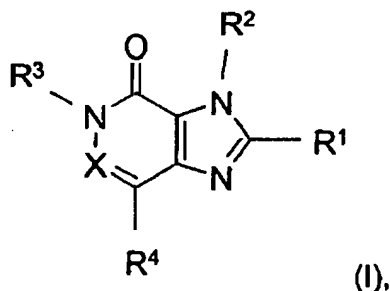
(72) Erfinder:

Hauel, Norbert, Dr., 88433 Schemmerhofen, DE;
Himmelsbach, Frank, Dr., 88441 Mittelbiberach,
DE; Langkopf, Elke, Dr., 88447 Warthausen, DE;
Eckhardt, Matthias, Dr., 88400 Biberach, DE;
Maier, Roland, Dr., 88400 Biberach, DE;
Kauffmann-Hefner, Iris, Dr., 88448 Attenweiler, DE;
Mark, Michael, Dr., 88400 Biberach, DE; Tadayyon,
Mohammad, Dr., 89073 Ulm, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: Neue substituierte Imidazo-pyridinone und Imidazo-pyridazinone, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

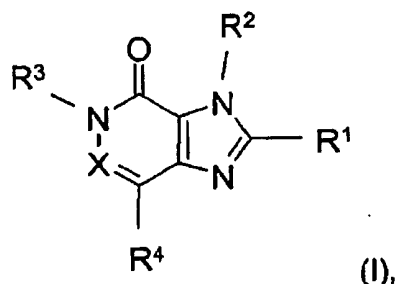
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Imidazo-pyridinone und Imidazo-pyridazinone der allgemeinen Formel



in der R¹ bis R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Imidazo-pyridinone und Imidazo-pyridazinone der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

[0002] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

[0003] In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R¹ eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminogruppe substituiert ist und durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, eine 6- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Position durch eine -NH-Gruppe ersetzt ist,

oder eine durch eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe substituierte Aminogruppe,

wobei die C₅₋₇-Cycloalkylgruppe durch eine Aminogruppe substituiert ist oder ein Kohlenstoffatom in 3-Position der C₅₋₇-Cycloalkylgruppe durch eine -NH- Gruppe ersetzt ist,

R² eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine lineare oder verzweigte C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₅-Alkynylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkylmethylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkenylmethylgruppe,

oder eine Furylmethyl-, Thienylmethyl-, Pyrrolylmethyl-, Thiazolylmethyl-, Imidazolylmethyl-, Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyridazinylmethyl- oder Pyrazinylmethylgruppe,

R³ eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls im Arylteil durch eine Methoxygruppe substituierte Phenyl-C_{1,3}-alkyl- oder Naphthyl-C_{1,3}-alkylgruppe,

eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C_{1,3}-Alkyloxy-, Aminocarbonyl-C_{1,3}-alkoxy-, (C_{1,3}-Alkylamino)-carbonyl-C_{1,3}-alkoxy-, [Di-(C_{1,3}-alkyl)-amino]-carbonyl-C_{1,3}-alkoxy-, Amino-, C_{1,3}-Alkyl-carbonylamino-, C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonylamino-, C_{1,3}-Alkoxy-carbonylamino-, C_{1,3}-Alkylsulfonylamino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

eine Heteroaryl-C_{1,3}-alkylgruppe,

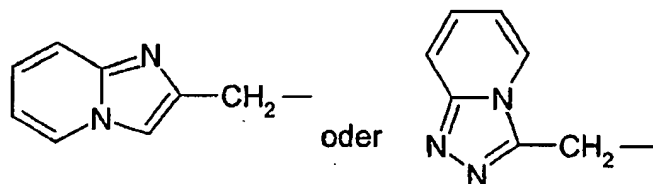
wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

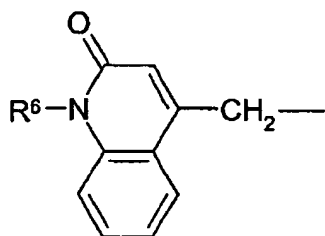
die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkyl- oder Phenyl-C_{1,3}-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkyl- oder Phenyl-C_{1,3}-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein

Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1,3}-Alkyl- oder Phenyl-C_{1,3}-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält, und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ankondensierten Phenylrings erfolgen kann, eine bicyclische Heteroarylmethylgruppe gemäß einer der Formeln



oder eine Gruppe der Formel



in der R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C_{1,3}-Alkylgruppe, wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können, und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können.

[0004] Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R¹ eine Piperazin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Amino-3-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-pyrrolidin-1-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, (2-Amino-cyclohexyl)-amino- oder Piperidin-3-yl-aminogruppe,

R² eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluoratomer oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine lineare oder verzweigte C_{3,8}-Alkenylgruppe,

eine Propin-3-yl- oder But-2-in-4-ylgruppe,

eine Cyclopropylmethylgruppe,

eine C_{5,7}-Cycloalkenylmethylgruppe,

oder eine Furylmethyl- oder Thienylmethylgruppe,

R³ eine lineare oder verzweigte C_{1,6}-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls im Arylteil durch eine Methoxygruppe substituierte Phenyl-C_{1,2}-alkyl- oder Naphthyl-C_{1,2}-alkylgruppe,

eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C_{1,3}-Alkyloxy-, Aminocarbonyl-C_{1,3}-alkoxy-, (C_{1,3}-Alkylamino)-carbonyl-C_{1,3}-alkoxy-, [Di-(C_{1,3}-alkyl)-amino]-carbonyl-C_{1,3}-alkoxy-, Amino-, C_{1,3}-Alkyl-carbonylamino-, C_{3,6}-Cycloalkyl-carbonylamino-, C_{1,3}-Alkoxy-carbonylamino-, C_{1,3}-Alkylsulfonylamino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

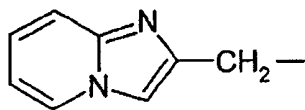
eine Thienylethylgruppe,

eine Heteroaryl-methylgruppe,

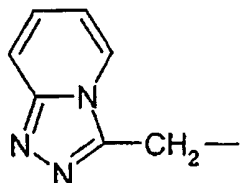
wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Thienylgruppe zu verstehen ist,

und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte

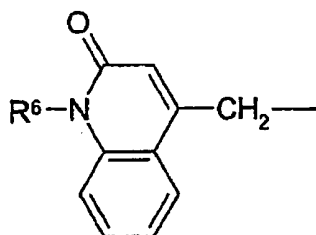
Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ankondensierten Phenylrings erfolgen kann,
eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methyl-gruppe der Formel



eine 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl-gruppe der Formel



oder eine Gruppe der Formel



in der R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,
und R^4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,
wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,
und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze,
insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X , R^2 , R^3 und R^4 wie oben erwähnt definiert sind und

R^1 eine 3-Amino-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0005] Eine zweite Untergruppe der bevorzugten Verbindungen betrifft diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

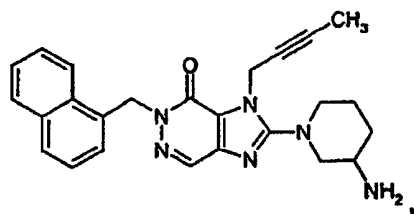
X , R^1 , R^3 und R^4 wie oben erwähnt definiert sind und

R^2 eine 3-Methylallyl-, eine 3,3-Dimethylallyl- oder eine But-2-in-4-ylgruppe bedeutet,

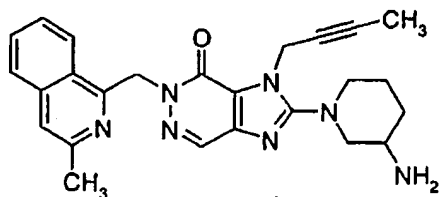
deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0006] Besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I:

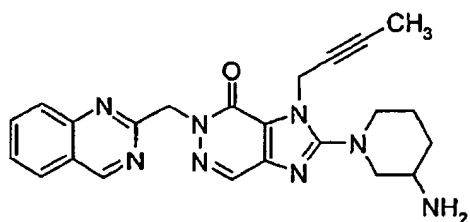
(1) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



(2) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(3-methyl-isochinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on,

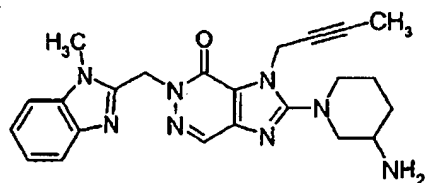


(3) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



und

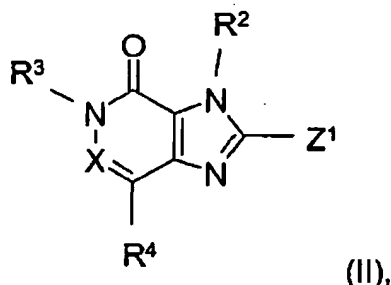
(4) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



sowie deren Enantiomere und deren Salze.

[0007] Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der X, R², R³ und R⁴ wie eingangs erwähnt definiert sind und Z¹ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel

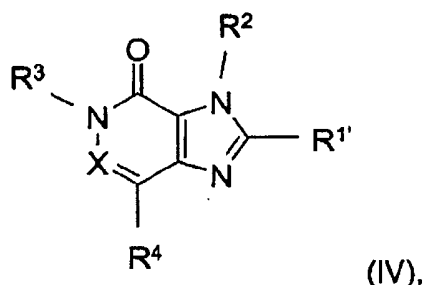
H-R¹

(III),

in der R¹ wie eingangs definiert ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Al-

kalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C , durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß des Amins der allgemeinen Formel $\text{R}^4\text{-H}$ durchgeführt werden.
b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^2 , R^3 und R^4 wie eingangs erwähnt definiert sind und R^1 eine der eingangs für R^1 erwähnten Gruppen bedeutet, in der die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist.

[0008] Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine Standardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 1994.

[0009] Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C abspalten lässt,

die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln mit Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und

die Carbobenzyloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -20°C und Raumtemperatur, oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

[0010] Gewünschtenfalls wird anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt.

[0011] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

[0012] Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Phosphonogruppe eine Alkylgruppe wie die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

[0013] Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch,

z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

[0014] Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

[0015] Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

[0016] Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

[0017] Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

[0018] Die Spaltung nur eines Alkylrestes von einer O,O'-Dialkyl-phosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ethylmethylketon, Acetonitril oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 100°C.

[0019] Die Abspaltung beider Alkylreste von einer O,O'-Dialkyl-phosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.

[0020] Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

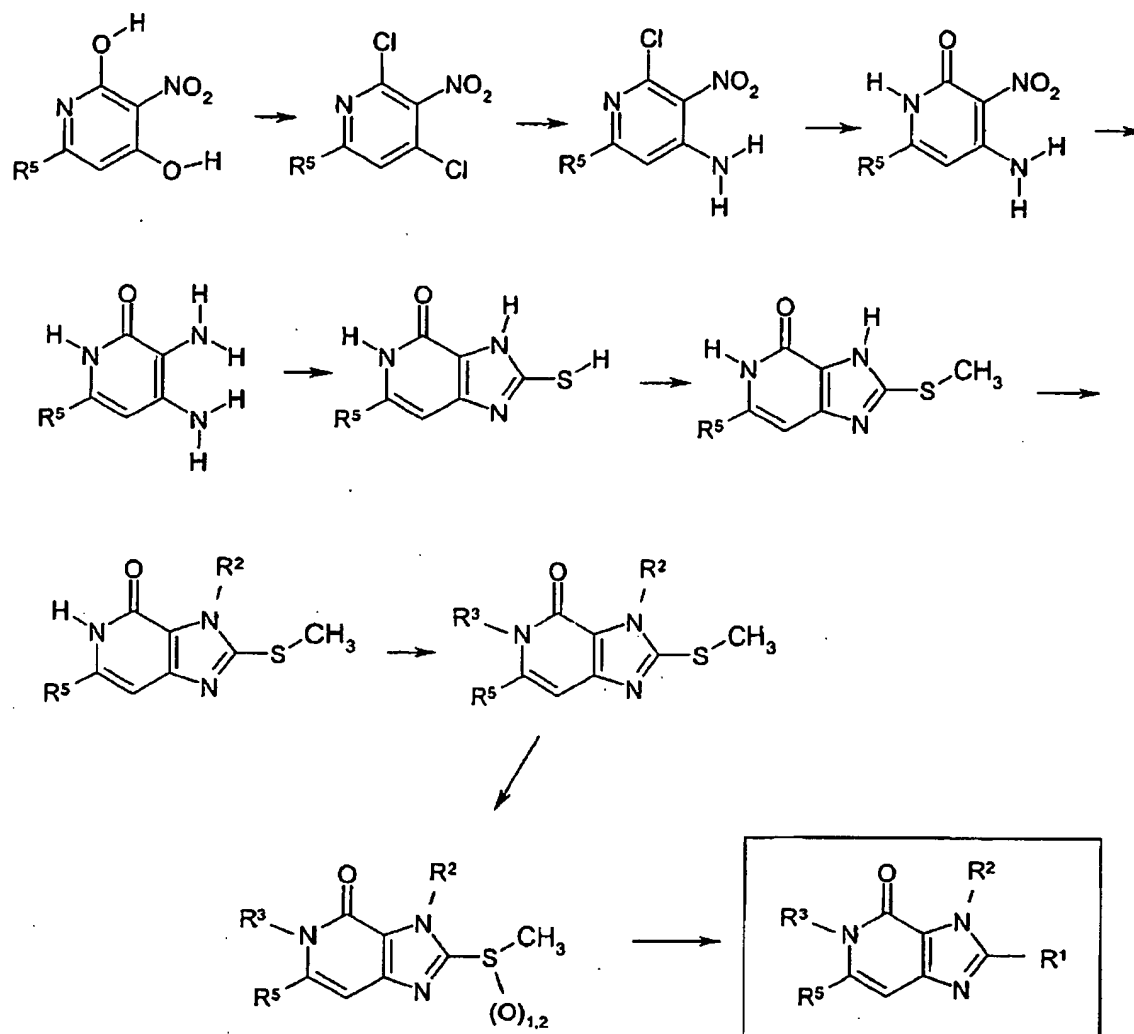
[0021] So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

[0022] Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

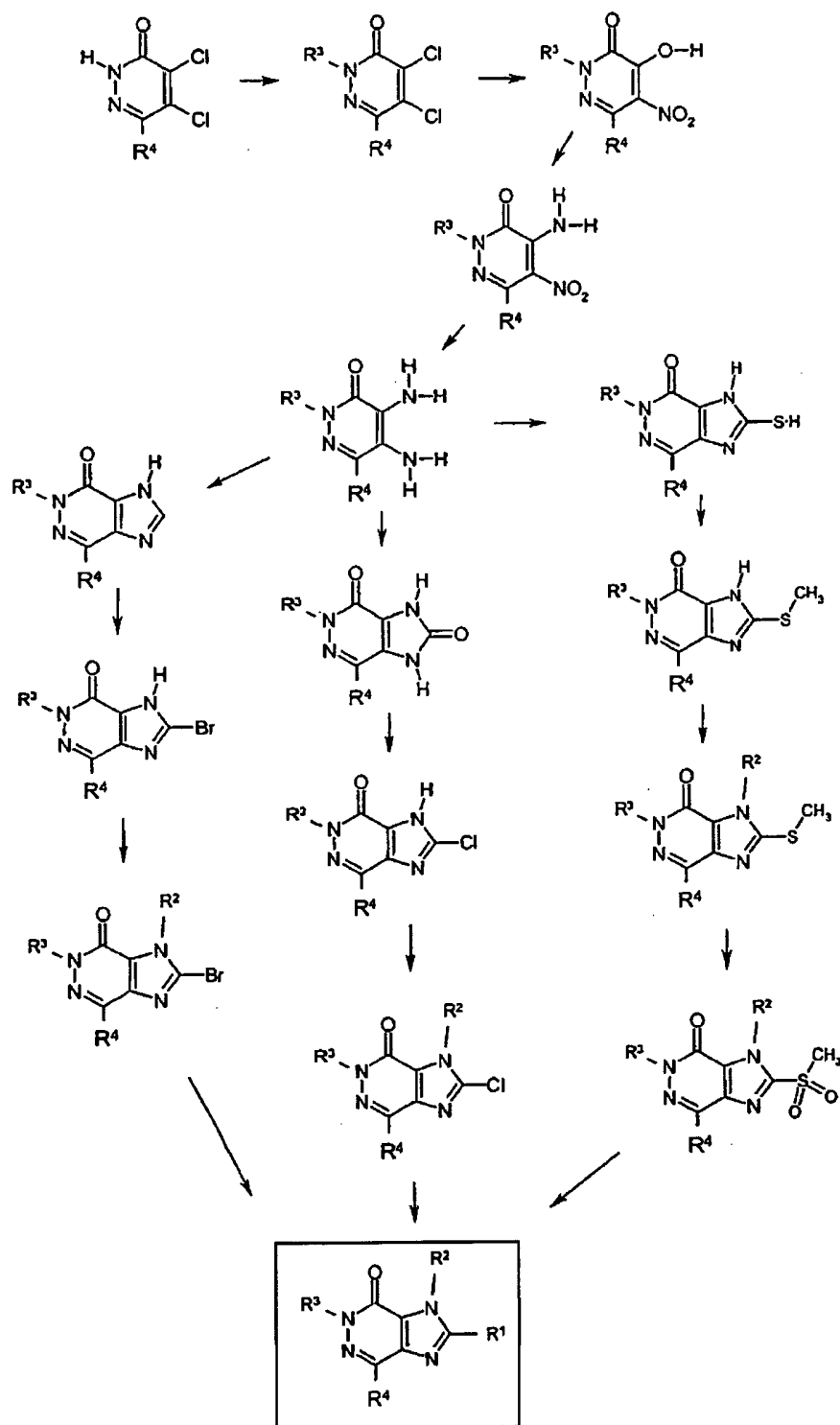
[0023] Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

[0024] Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

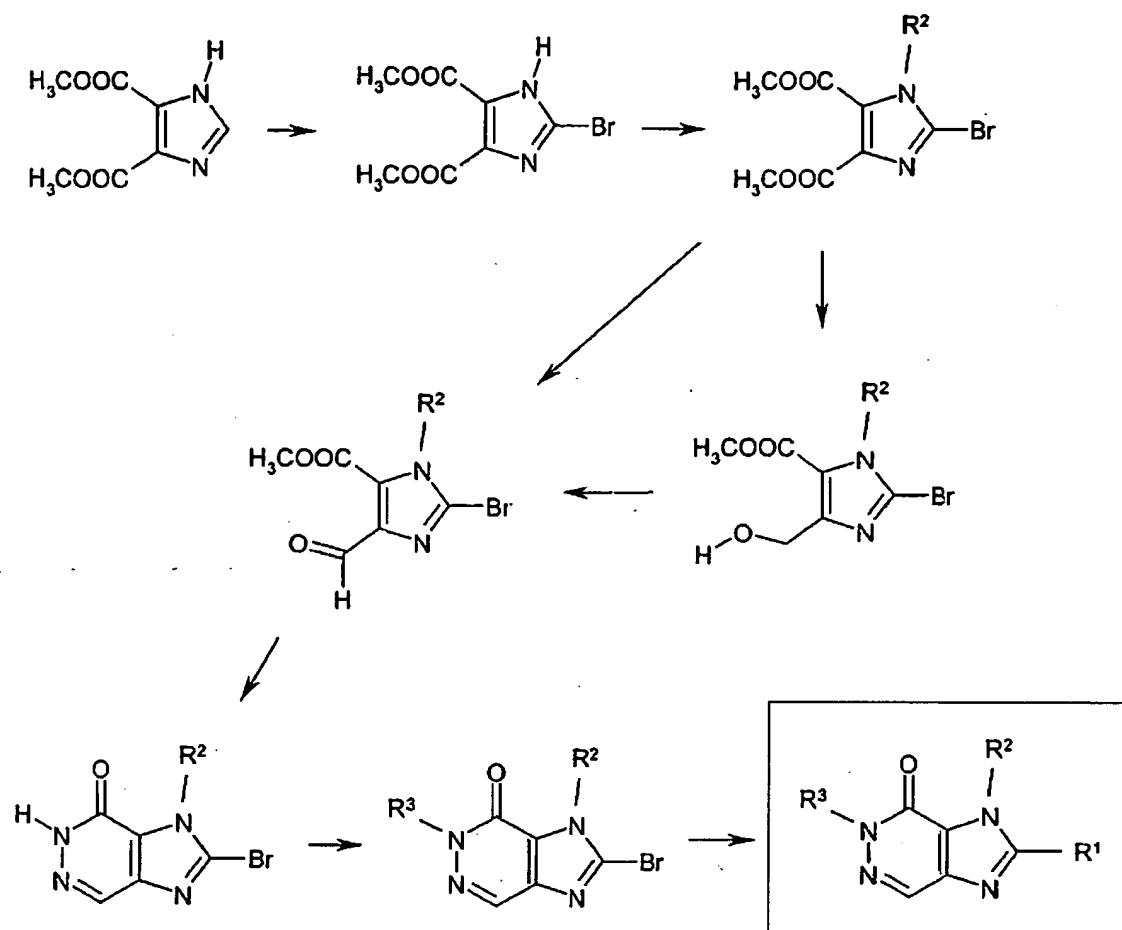
Schema 2: möglicher alternativer Syntheseweg zu den substituierten 3,5-Dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-onen



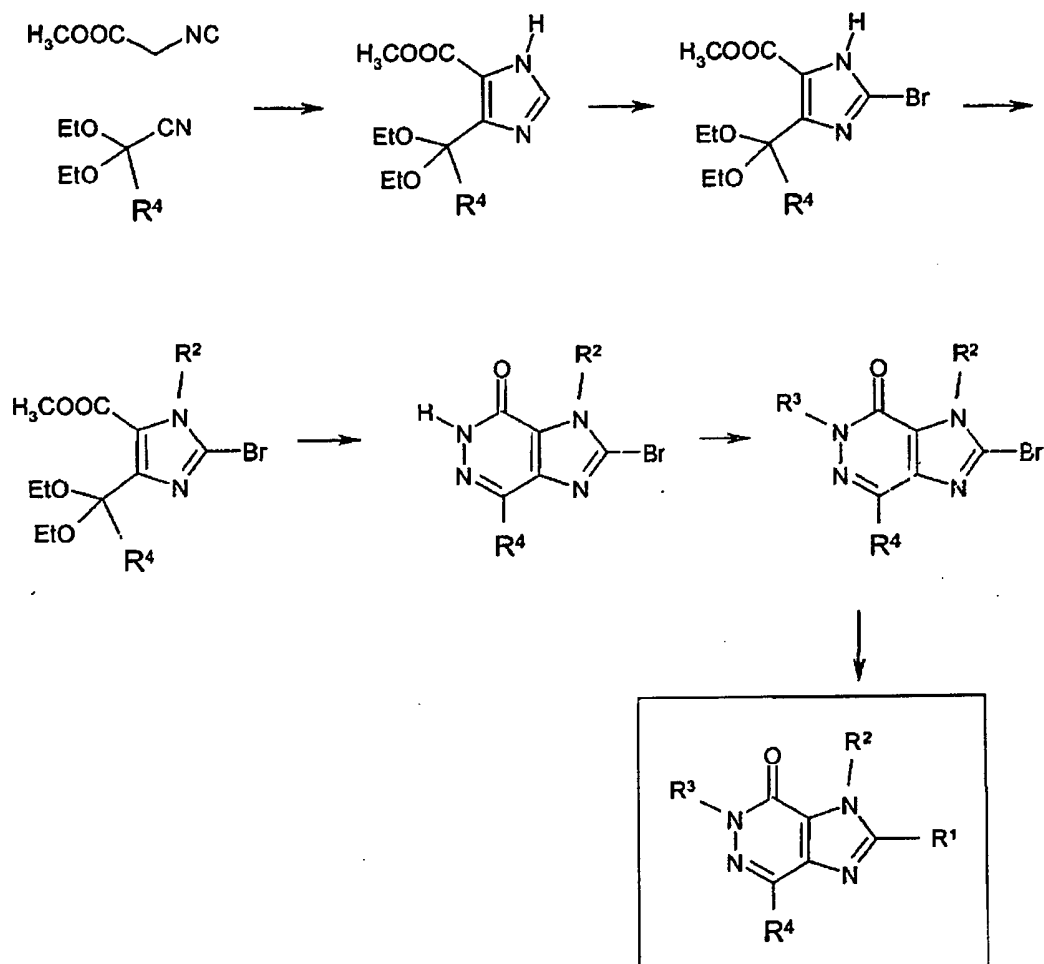
Schema 3: möglicher Syntheseweg zu den substituierten 3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-onen



Schema 4: möglicher alternativer Syntheseweg zu den substituierten 3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-onen



Schema 5: weiterer möglicher Syntheseweg zu den substituierten 3,5-Dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-onen



[0026] Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

[0027] Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757–5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

[0028] Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubiliertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC₅₀ Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei zeigten beispielsweise die Verbindungen der Beispiele 1 und 2 IC₅₀-Werte, die kleiner als 2

µMol/L waren.

[0029] Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 2 an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

[0030] Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, Insulinresistenz, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen.

[0031] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterolverseptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin oder β 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677. Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. α 1-Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker und andere oder Kombinationen daraus geeignet.

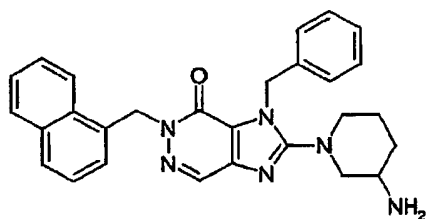
[0032] Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 \times täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

[0033] Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

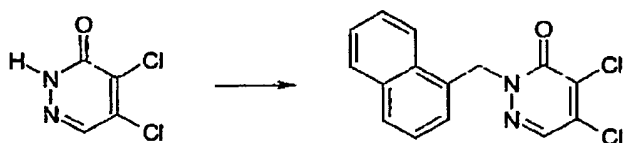
Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-benzyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



1a) 4,5-Dichlor-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on



[0034] Zu einer Lösung von 10.0 g (60.61 mMol) 4,5-Dichlor-3-hydroxy-pyridazin in 50 ml Dimethylsulfoxid wurden 9.0 g (65 mMol) Kaliumcarbonat gegeben, dann 9.42 g (63 mMol) 1-(Chlormethyl)-naphthalin zugesetzt und 17 Stunden bei 50°C gerührt. Die dunkle Lösung wurde nach dem Abkühlen mit 300 ml dest. Wasser versetzt, dann 300 ml Dichlormethan eingerührt, über Celite abgesaugt, die wäßrige Phase abgetrennt und noch dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in 250 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung über Kieselgel filtriert und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Petrolether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 67.6% der Theorie.

$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$ (305.17)

Rf-Wert: 0.71 (Kieselgel, Dichlormethan)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 305/7$ (Cl)

1 b) 4-Hydroxy-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on



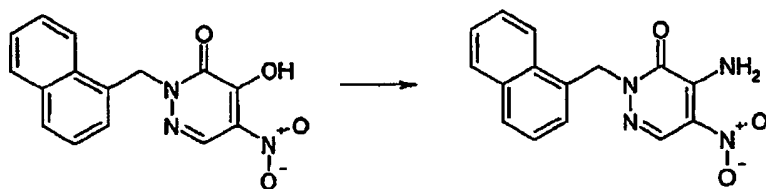
[0035] Zu einer Lösung von 12 g (39.3 mMol) 4,5-Dichlor-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on in 120 ml Dimethylformamid wurde eine Lösung von 11.04 g (160 mMol) Natriumnitrit in 40 ml Wasser gegeben und das Gemisch 24 Stunden bei 85°C gerührt. Dann wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit einer Mischung aus 30 ml halbkonzentrierter Salzsäure und 30 ml Ethanol verrührt, wobei das Produkt kristallisierte. Es wurde abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 81.7% der Theorie

$C_{15}H_{11}N_3O_4$ (297.27)

Rf-Wert: 0.32 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

1e) 4-Amino-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on



[0036] 9.4 g (31.6 mMol) 4-Hydroxy-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on wurden mit 150 ml gesättigter methanolischer Ammoniaklösung versetzt und in der Rothbombe 24 Stunden auf 130°C erhitzt. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer auf ca. 40 ml Volumen eingengt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert.

Ausbeute: 53.4% der Theorie

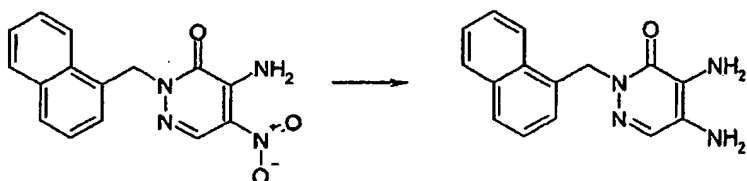
$C_{15}H_{12}N_4O_3$ (296.29)

Rf-Wert: 0.68 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 50 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 297$

$(M - H)^- = 295$

1d) 4,5-Diamino-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on



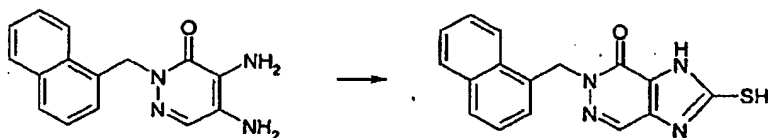
[0037] 5 g (16.88 mMol) 4-Amino-2-naphthalin-1-ylmethyl-5-nitro-2H-pyridazin-3-on, gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran, wurden unter Zusatz von 250 mg Platinoxid in einer Parr-Apparatur bei Raumtemperatur und 2 atm H_2 reduziert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingengt und das so erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Ausbeute: 99% der Theorie

$C_{15}H_{14}N_4O$ (266.3)

Rf-Wert: 0.14 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

1e) 2-Mercapto-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



[0038] Zu einer Lösung von 4.4 g (16.5 mMol) 4,5-Diamino-2-naphthalin-1-ylmethyl-2H-pyridazin-3-on in 100 ml Tetrahydrofuran wurden 4.99 g (28.0 mMol) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit ca. 30 ml Wasser versetzt, mit Salzsäure schwach angesäuert, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

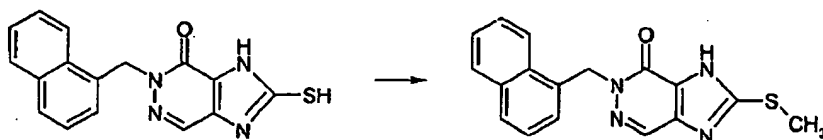
Ausbeute: 98% der Theorie

$C_{16}H_{12}N_4OS$ (308.36)

Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M - H)^- = 307$

1f) 2-Methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



[0039] Zu einer Suspension von 5.3 g (17.19 mMol) 2-Mercapto-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 100 ml Dichlormethan und 100 ml Methanol wurden 2.38 g (17.2 mMol) Kaliumcarbonat und 1.07 ml (17.20 mMol) Jodmethan gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit ca. 30 ml Wasser versetzt, mit 2N Salzsäure angesäuert, das so erhaltene Produkt abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 54.1 % der Theorie

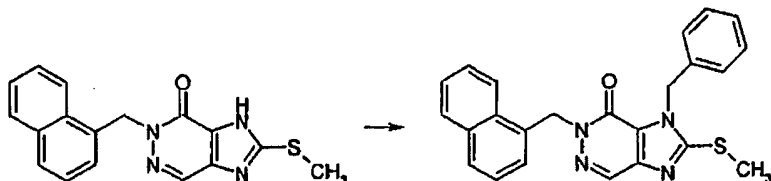
$C_{17}H_{14}N_4OS$ (322.39)

Rf-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 50 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 323$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 2.70$ (s, 3H); 5.81 (s, 2H); 7.20 (dd, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.86 (dd, 1H); 7.95 (dd, 1H); 8.29 (dd, 1H); 8.38 (s, 1H), 13.85 (breites s, 1H) ppm.

1g) 3-Benzyl-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



[0040] Eine Lösung von 1.0 g (3.10mMol) 2-Methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 15 ml Dimethylformamid wurde mit 547 mg (3.20 mMol) Benzylbromid und dann mit 442 mg (3.20 mMol) Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit ca. 40 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 15 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 10–20% Essigester) gereinigt.

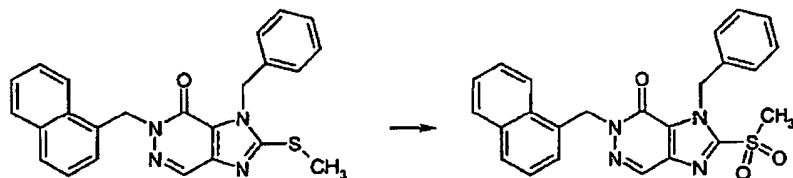
Ausbeute: 54.7% der Theorie

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ (412.52)

Rf-Wert: 0.77 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 1 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 413$

1 h) 3-Benzyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



[0041] Eine Lösung von 700 mg (1.70 mMol) 3-Benzyl-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 30 ml konzentrierter Essigsäure wurde unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 395 mg (2.50 mMol) Kaliumpermanganat versetzt und weitere zwei Stunden gerührt. Da die Oxidation noch nicht vollständig war, wurden weitere 150 mg Kaliumpermanganat, gelöst in 5 ml Wasser, zugegeben und nochmals zwei Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde danach mit 0.5 g Natriumhydrogensulfit versetzt, dann mit ca. 40 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit 5%iger Natriumhydrogensulfit-Lösung, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Minenyen gewonnene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1 % Ethanol) gereinigt.

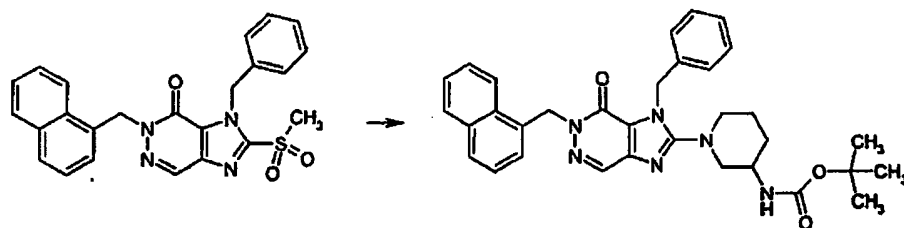
Ausbeute: 55.7% der Theorie

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (444.52)

Rf-Wert: 0.41 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 7 : 3) Massenspektrum: $(M + H)^+ = 445$

1i)

[1-(1-Benzyl-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester



[0042] 200 mg (0.45 mMol) 3-Benzyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 600 mg (3.0 mMol) Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert.-butylester wurden zusammen unter Stickstoff 16 Stunden bei 150°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 30 ml Dichlormethan

gelöst, die Lösung mit 1N Natronlauge gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Einengen erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1–2% Ethanol) gereinigt.

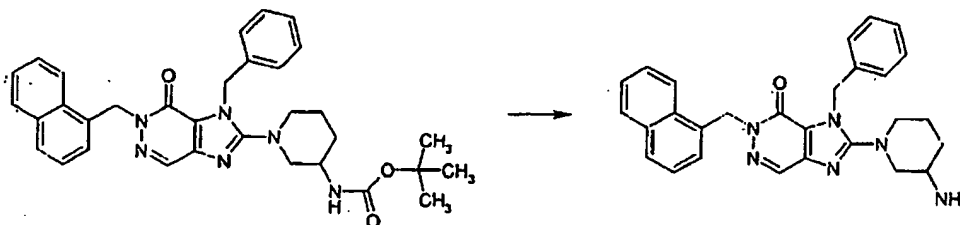
Ausbeute: 26.6% der Theorie

$C_{33}H_{38}N_6O_3$ (564.69)

Rf-Wert: 0.59 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + N)^+ = 565$

1j) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-benzyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on-Hydrochlorid



Eine Lösung von 60 mg (0.106 mMol) [1-(1-Benzyl-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester in 5 ml Dichlormethan wurde mit 0.5 ml Trifluoressigsäure versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 5 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung mit 1N Natronlauge und Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Es wurde erneut eingedampft, der Rückstand in einer Mischung aus je 3 ml Diethylether und Aceton gelöst und durch Zutropfen von etherischer Salzsäure das Hydrochlorid des Produktes ausgefällt. Dieses wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 37.7% der Theorie

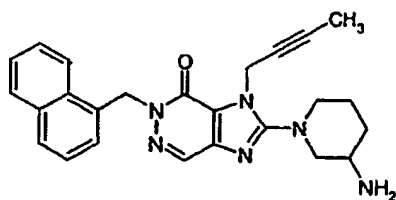
$C_{28}H_{28}N_6O \times HCl$ (501.04)

Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 465$

2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Beispiel 2



2a) 3-But-2-ynyl-2-methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



[0043] Eine Lösung von 900 mg (2.79 mMol) 2-Methylsulfanyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on (Beispiel 1f) in 15 ml Dimethylformamid wurde mit 415 mg (3.0 mMol) Kaliumcarbonat und 399 mg (3.0 mMol) 1-Brom-2-butan versetzt und acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Gemisch mit ca. 30 ml Wasser verdünnt und mit Natriumchlorid gesättigt, wobei das Reaktionsprodukt auskristallisierte. Es wurde abgesaugt und durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Elutionsmittel: Petrolether mit 10–50% Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 71.7% der Theorie

$C_{21}H_{18}N_4OS$ (374.47)

Rf-Wert: 0.69 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 1 : 1)

Massenspektrum: $(M + N)^+ = 375$

2b) 3-But-2-ynyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



[0044] Eine Lösung von 600 mg (1.60 mMol) 3-But-2-ynyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 30 ml Eisessig wurde tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 500 mg Kaliumpermanganat in 20 ml Wasser versetzt. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wurde eine Natriumhydrogensulfatlösung zugegeben, bis das Reaktionsgemisch nahezu wieder entfärbt war. Dann wurde mit ca. 50 ml Wasser verdünnt und mit Natriumchlorid gesättigt. Das dabei ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt und durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxid; Elutionsmittel: Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 43.0% der Theorie

 $C_{21}H_{18}N_4O_3S$ (406.47)

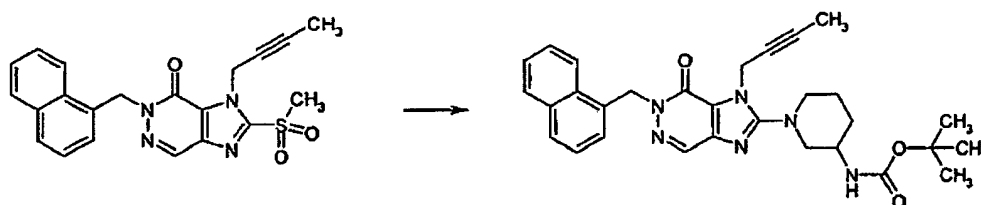
Rf-Wert: 0.70 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 407$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ = 1.80 (s, 3H); 3.60 (s, 3H); 5.61 (s, 2H); 5.85 (s, 2H); 7.30 (dd, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.90 (dd, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.30 (dd, 1H); 8.64 (s, 1H) ppm.

2c)

[1-(1-But-2-ynyl-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-tert.-butylester



[0045] Eine Mischung aus 260 mg (0.64 mMol) 3-But-2-ynyl-2-methylsulfonyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 800 mg (3.99 mMol) Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert.-butylester wurde unter Stickstoff zwei Stunden bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde in ca. 15 ml Dichlormethan gelöst, mit verdünnter Ammoniaklösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Einengen erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 1–5% Ethanol) gereinigt.

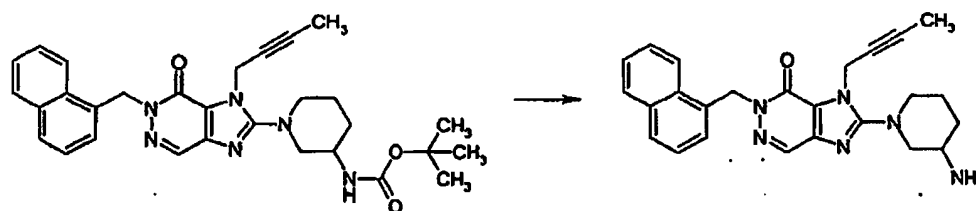
Ausbeute: 35.6% der Theorie

 $C_{30}H_{34}N_8O_3$ (526.64)

Rf-Wert: 0.53 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 527$

2d) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(naphthalin-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on-Hydrochlorid



[0046] Eine Lösung von 120 mg (0.23 mMol) [1-(1-But-2-ynyl-6-naphthalin-1-ylmethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäuretert.-butylester und 1.0 ml Trifluoressigsäure in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur drei Stunden gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 15 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit 1N Natronlauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Dichlormethan mit 2–5% Ethanol) gereinigt. Das Produkt wurde in 8 ml Essigester gelöst, und durch Zutropfen von etherischer Salzsäure wurde das Hydrochlorid gefällt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 66.3% der Theorie

$C_{25}H_{28}N_6O \times HCl$ (462.99)

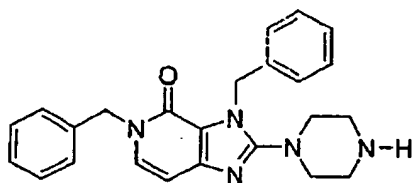
Rf-Wert: 0.22 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 427$

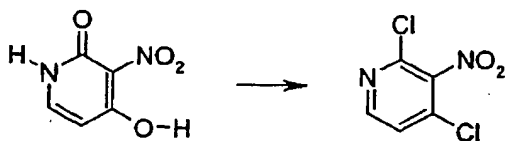
1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 1.69$ (m, 2H); 1.80 (s, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.80 (s, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.88 (dd, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.40 (breites s, 3H) ppm.

3,5-Dibenzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

Beispiel 3



3a) 2,4-Dichlor-3-nitropyridin



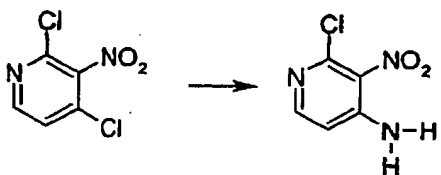
[0047] Eine Lösung von 30.0 g (0.192 Mol) 2,4-Dihydroxy-3-nitropyridin in 300 ml Phosphoroxychlorid wurde 50 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann ca. 200 ml Phosphoroxychlorid abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser (ca. 300 ml) zersetzt. Die so erhaltene dunkle Lösung wurde zweimal mit je 150 ml Essigester extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan).

Ausbeute: 75% der Theorie.

Rf-Wert: 0.88 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum: $M^+ = 192/4/6$

3b) 4-Amino-2-chlor-3-nitropyridin



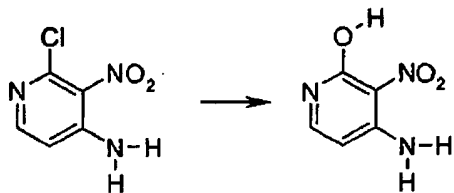
[0048] Eine Lösung von 28.0 g (0.193 Mol) 2,4-Dichlor-3-nitropyridin in 300 ml mit Ammoniak gesättigtem Ethanol wurde bei Raumtemperatur vier Tage lang gerührt, dann zur Trockne eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0 – 5 % Ethanol).

Ausbeute: 71 % der Theorie.

$C_5H_4ClN_3O_2$ (173.56)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 174/6$

3e) 4-Amino-2-hydroxy-3-nitropyridin



[0049] Eine Lösung von 18.0 g (104 mMol) 4-Amino-2-chlor-3-nitropyridin in 120 ml Dimethylsulfoxid und 30 ml Wasser wurde vier Stunden bei 130°C gerührt. Die Lösung wurde dann abgekühlt und über Nacht unter Eiskühlung stengelassen. Das dabei auskristallisierte Produkt wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

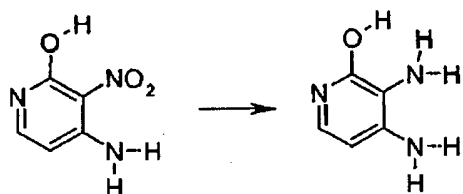
Ausbeute: 69% der Theorie.

$C_5H_5N_3O_3$ (155.11)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 156$

$(M - H)^- = 154$

3d) 3,4-Diamino-2-hydroxypyridin



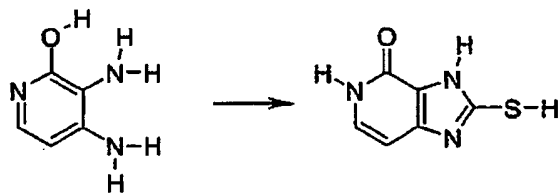
[0050] 11.0 g (71 mMol) 4-Amino-2-hydroxy-3-nitropyridin wurden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur durch katalytische Hydrierung (Pd/C 10%) reduziert.

Ausbeute: 83% der Theorie.

$C_5H_7N_3O$ (125.13)

Massenspektrum: $(M + N)^+ = 126$

3e) 2-Mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



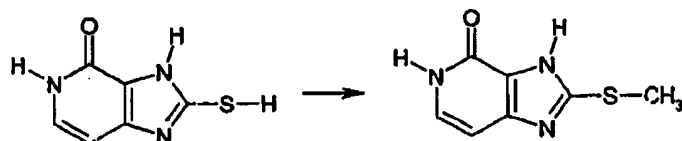
[0051] Eine Suspension von 5.0 g (39.96 mMol) 3,4-Diamino-2-hydroxypyridin und 12.82 g (80.0 mMol) Kalium-ethylxanthogenat in 100 ml Ethanol wurde drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit ca. 20 ml Diethylether versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit ca. 10 ml Diethylether gewaschen, getrocknet, in ca. 30 ml Wasser gelöst und diese Lösung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit 15 ml Wasser gewaschen und bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 82% der Theorie.

$C_6H_5N_3OS$ (167.19)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 168$ $(M - H)^- = 166$

3f) 2-Methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



[0052] Zu einer Suspension von 5.30 g (31.7 mMol) 2-Mercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 100 ml Dichlormethan und 50 ml Methanol wurden 4.38 g (31.7 mMol) Kaliumcarbonat und 1.97 ml (31.7 mMol) Methyljodid gegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden weitere 15 ml Methanol zugegeben und ungelöste Bestandteile abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan mit 5–25% Ethanol).

Ausbeute: 96% der Theorie.

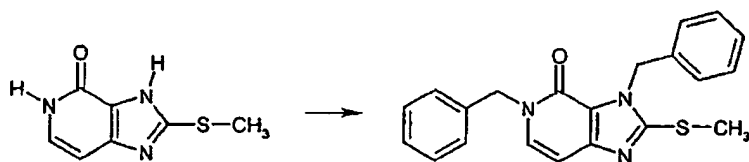
$C_7H_7N_3OS$ (181.22)

Rf-Wert: 0.53 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 9 : 1)

Massenspektrum: $(M + N)^+ = 182$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 2.62$ (s, 3H); 6.40 (breites s, 1H); 7.03 (d, 1H); 11.12 (breites s, 1H); 12.95 (breites d, 1H) ppm.

3g) 3,5-Dibenzyl-2-methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



[0053] Zu einer Lösung von 362 mg (2.0 mMol) 2-Methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 5.0 ml Dimethylformamid wurden 553 mg (4.0 mMol) Kaliumcarbonat und 0.48 ml (4.0 mMol) Benzylbromid gegeben und diese Mischung drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet und eingengt, das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Elutionsmittel: Dichlormethan mit 0–3% Ethanol).

Ausbeute: 26% der Theorie.

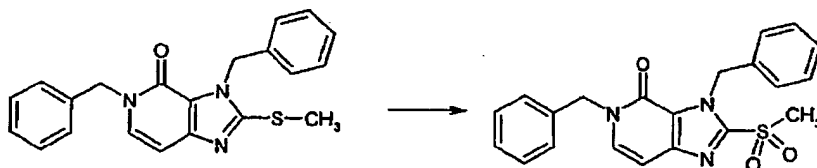
$C_{21}H_{19}N_3OS$ (361.47)

Rf-Wert: 0.62 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 362$

1H -NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta = 2.67$ (s, 3H); 5.21 (s, 2H); 5.62 (s, 2H); 6.63 (d, 1H); 7.20–7.37 (m, 10H); 7.56 (d, 1H) ppm.

3h) 3,5-Dibenzyl-2-methansulfonyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



[0054] Zu einer Lösung von 181 mg (0.50 mMol) 3,5-Dibenzyl-2-methylmercapto-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 190 mg (1.10 mMol) 3-Chlor-peroxy-benzoesäure in 5 ml Dichlormethan tropfenweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde noch weitere 30 Minuten gerührt, dann das Reaktionsgemisch mit ca. 25 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt, in dem ca. 20% der Methansulfinyl-Verbindung enthalten war, wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

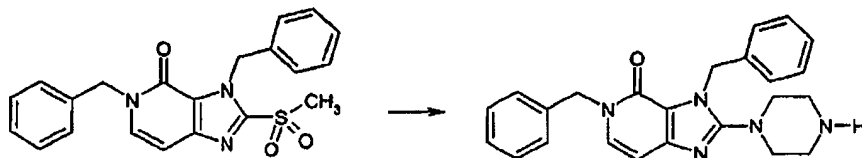
Ausbeute: ca. 75% der Theorie

$C_{21}H_{19}N_3O_3S$ (393.47)

Rf-Wert: 0.66 (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol 19 : 1)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 394$

3i) 3,5-Dibenzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on



[0055] 860 mg (10 mMol) Piperazin wurden unter Kühlung tropfenweise mit 660 mg (11 mMol) Eisessig versetzt, dann 180 mg 3,5-Dibenzyl-2-methansulfonyl-3,5-dihydro-[imidazo4,5-c]pyridin-4-on (Rohprodukt aus Beispiel 3 h) hinzugefügt und das Gemisch 24 Stunden bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden ca. 10 ml Wasser zugegeben, mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch gestellt und das Gemisch dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Elutionsmittel: Petrolether mit 20–60% Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 5.5% der Theorie

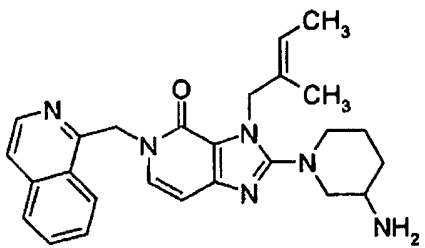
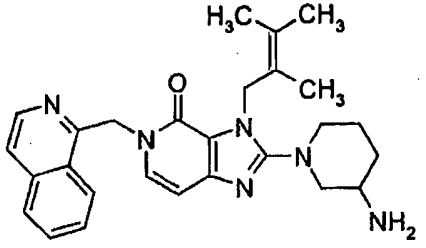
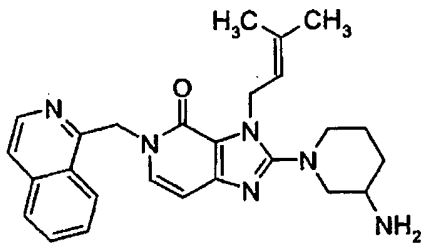
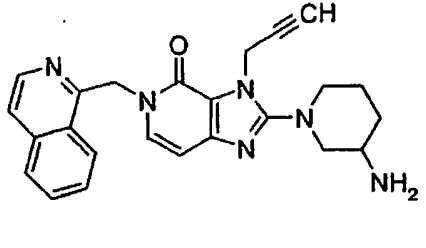
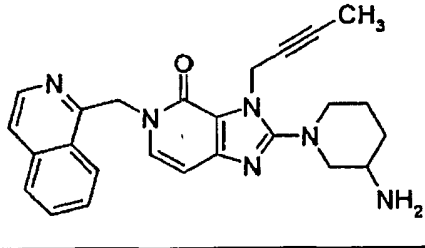
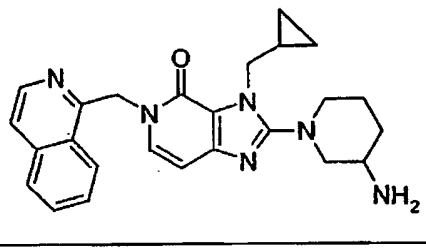
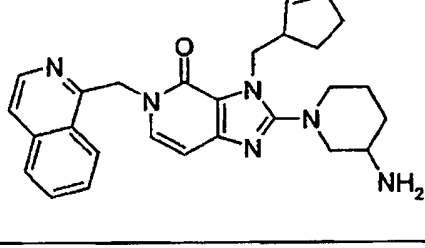
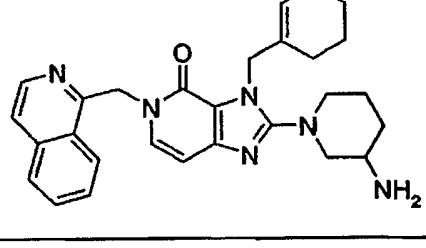
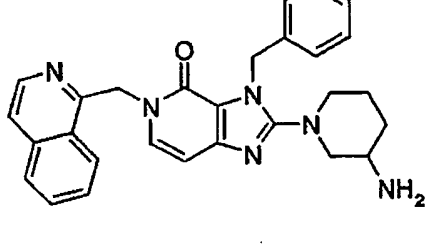
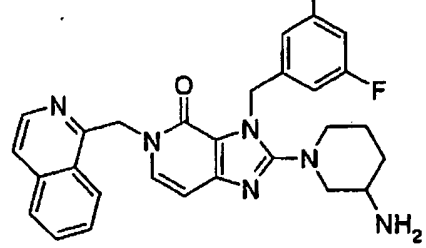
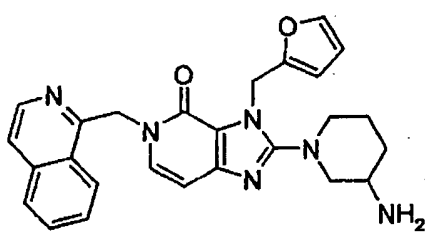
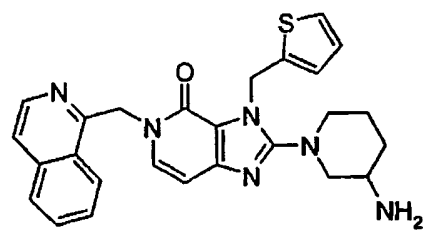
$C_{24}H_{25}N_5O$ (399.50)

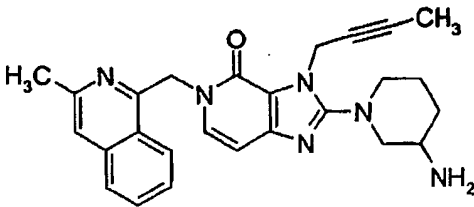
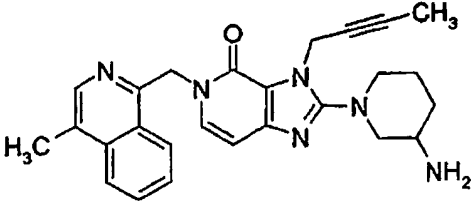
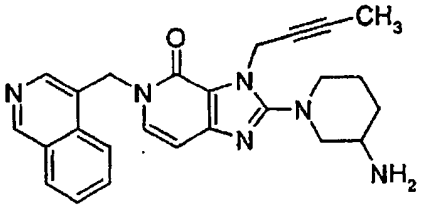
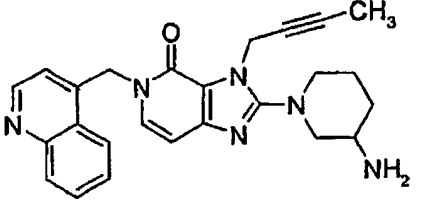
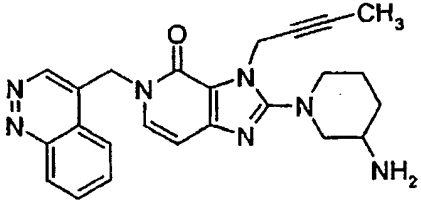
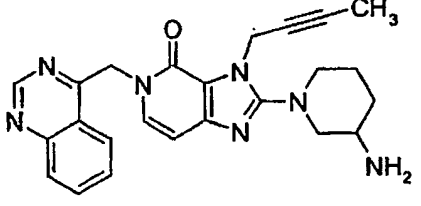
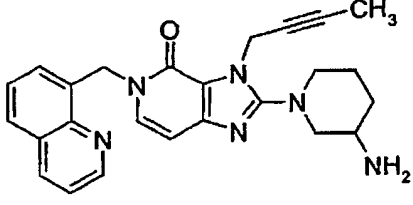
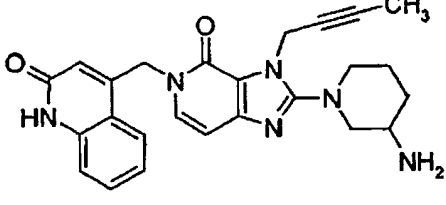
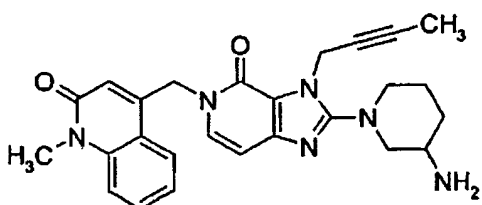
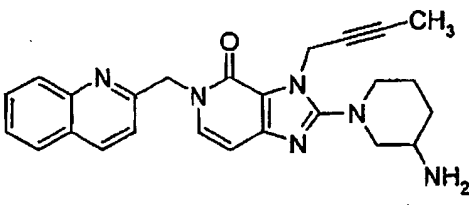
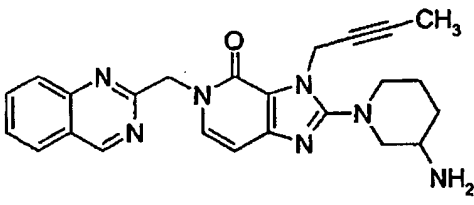
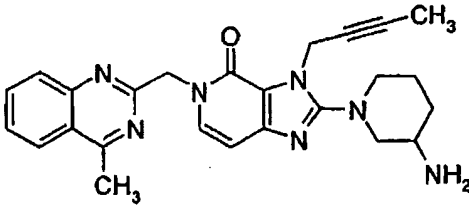
Rf-Wert: 0.28 (Kieselgel, Petrolether/Essigester 7 : 3)

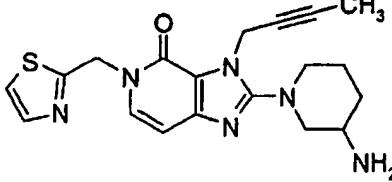
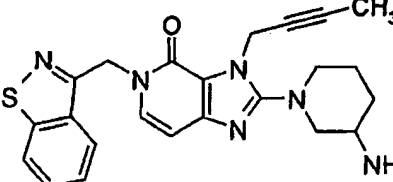
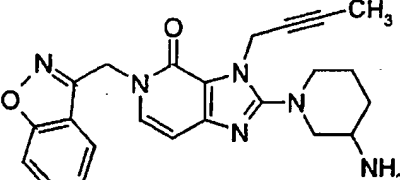
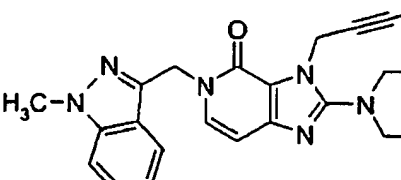
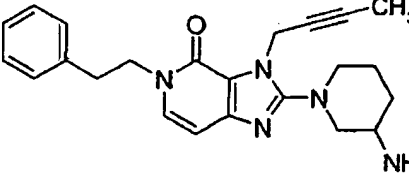
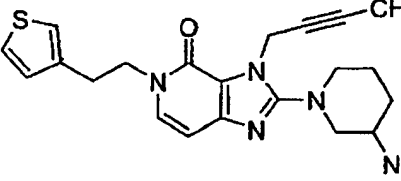
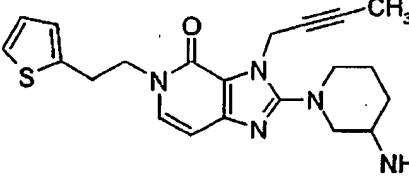
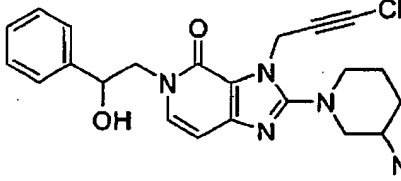
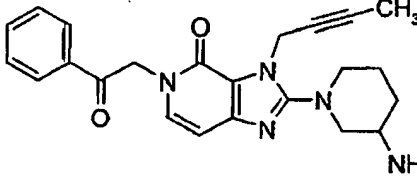
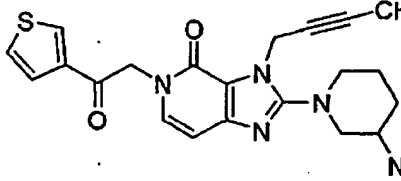
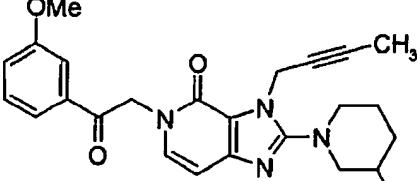
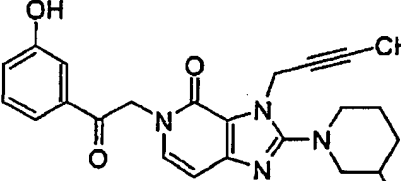
Massenspektrum: $(M + H)^+ = 400$

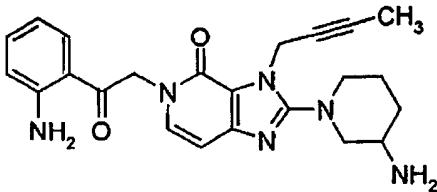
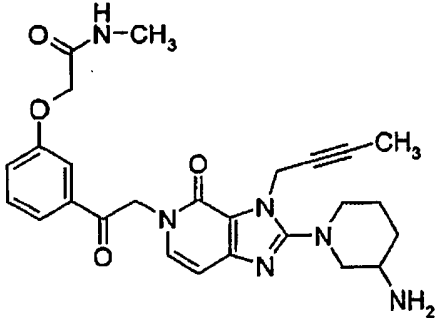
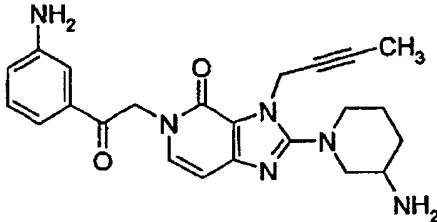
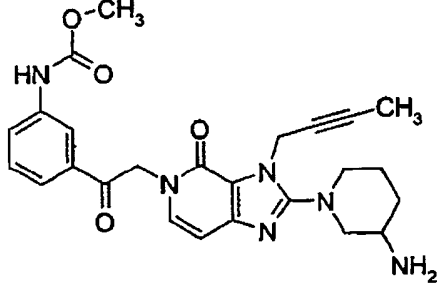
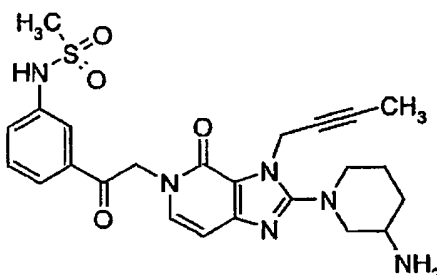
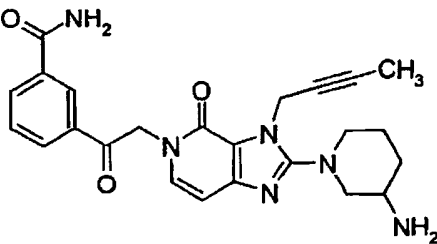
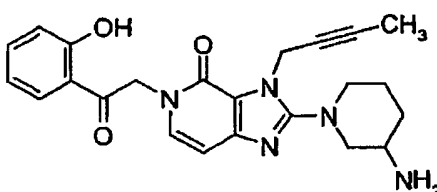
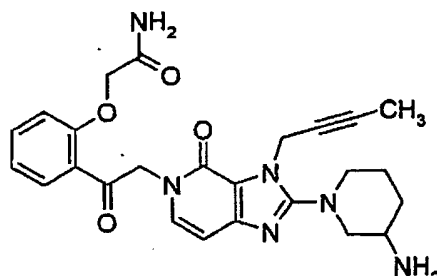
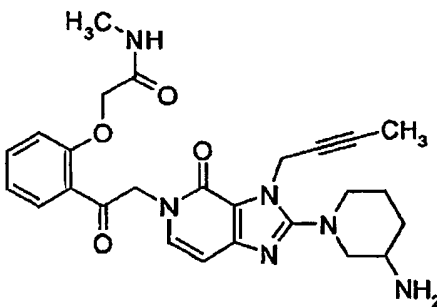
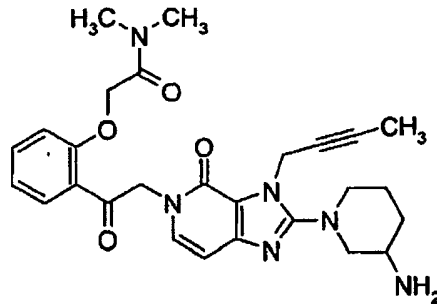
[0056] Analog den vorstehend genannten Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

Bsp.	Struktur	Bsp.	Struktur
(1)		(2)	
(3)		(4)	
(5)		(6)	
(7)		(8)	
(9)		(10)	

(11)		(12)	
(13)		(14)	
(15)		(16)	
(17)		(18)	
(19)		(20)	
(21)		(22)	

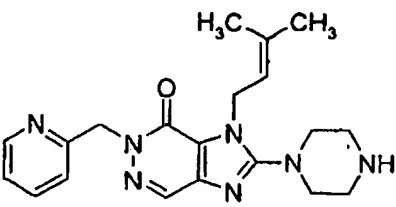
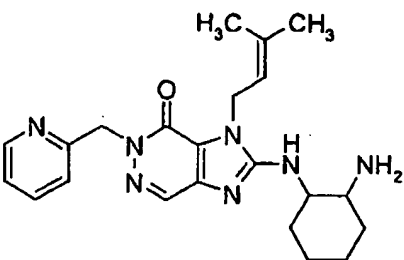
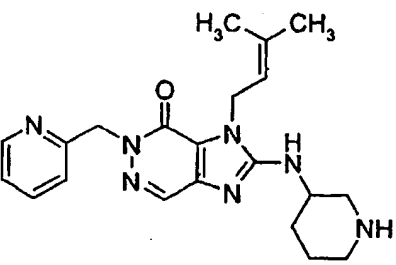
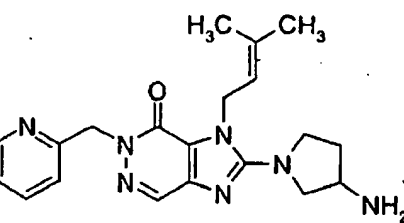
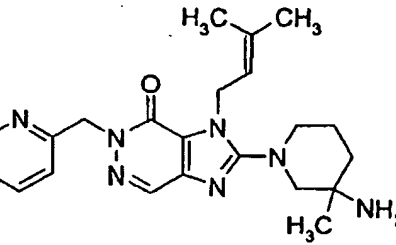
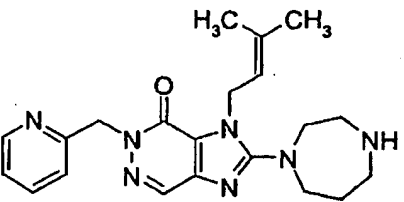
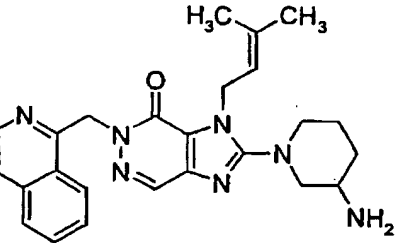
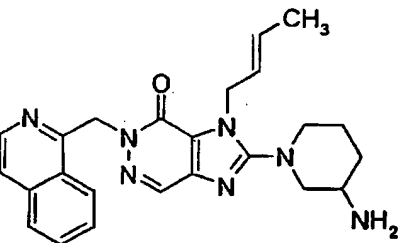
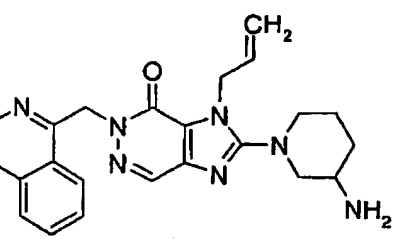
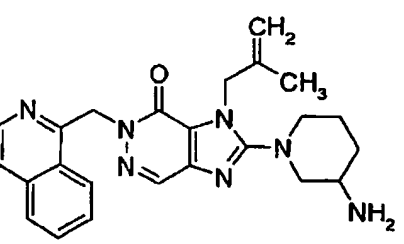
(37)		(38)	
(39)		(40)	
(41)		(42)	
(43)		(44)	
(45)		(46)	
(47)		(48)	

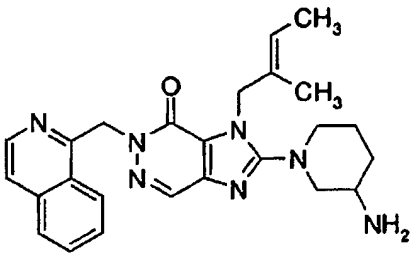
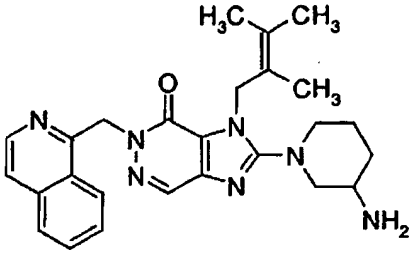
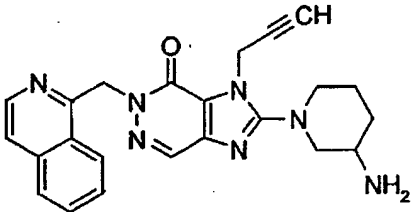
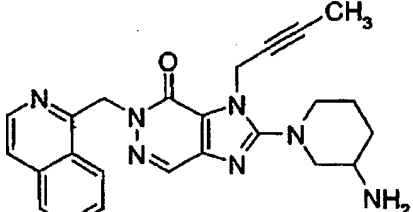
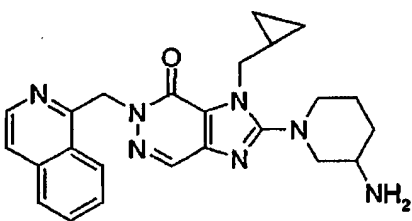
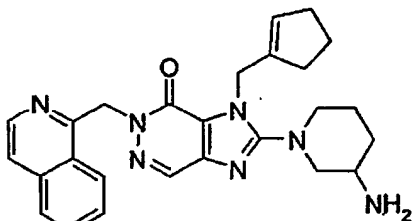
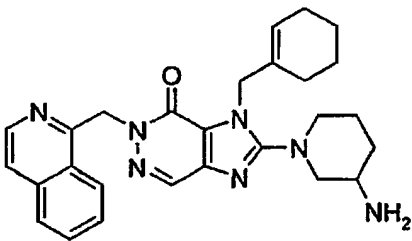
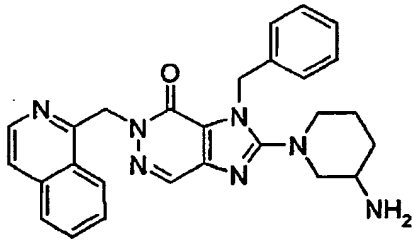
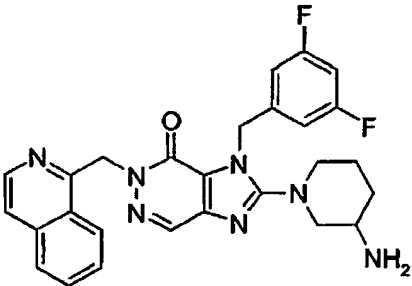
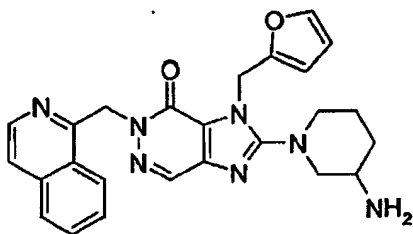
(49)		(50)	
(51)		(52)	
(53)		(54)	
(55)		(56)	
(57)		(58)	
(59)		(60)	

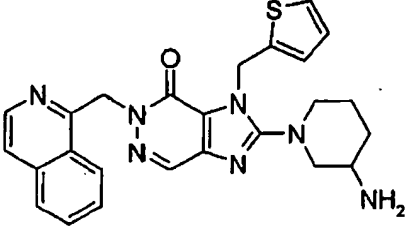
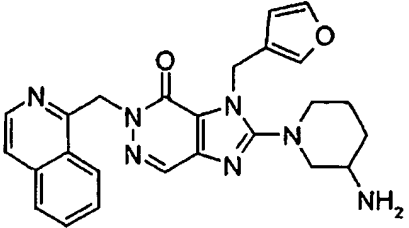
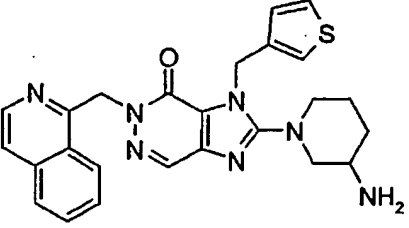
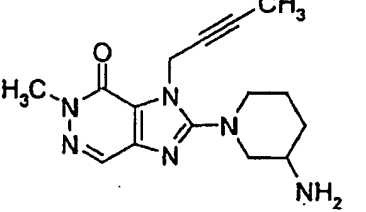
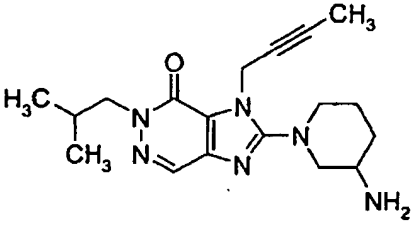
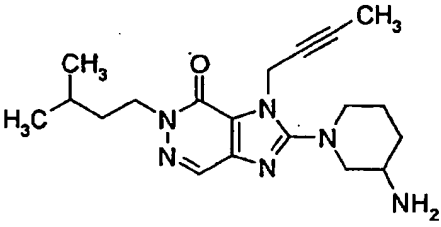
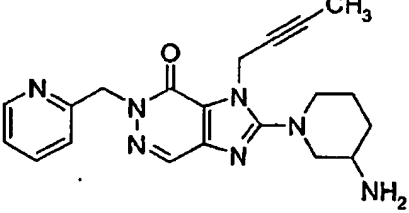
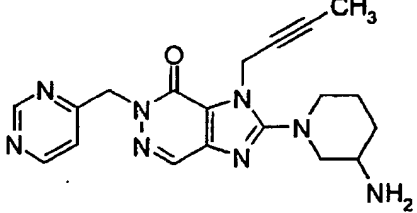
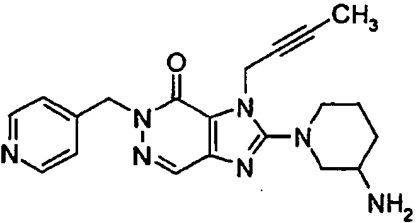
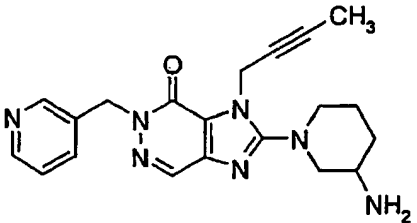
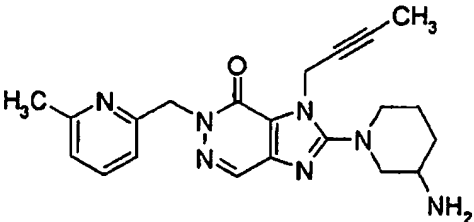
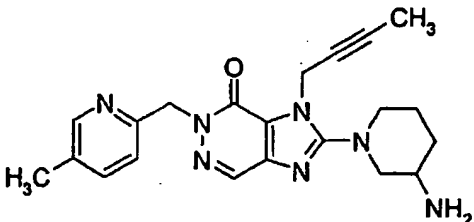
(61)		(62)	
(63)		(64)	
(65)		(66)	
(67)		(68)	
(69)		(70)	

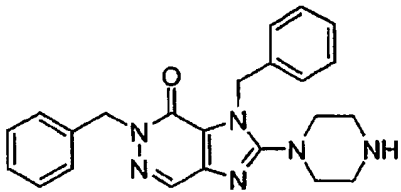
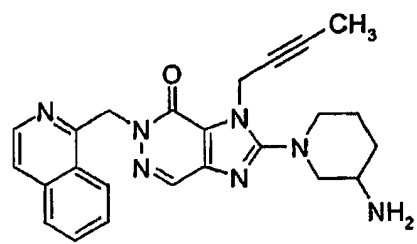
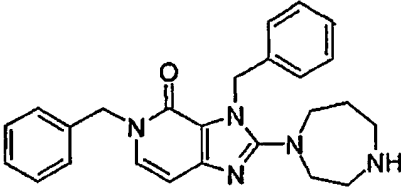
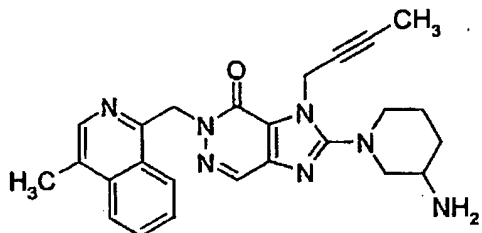
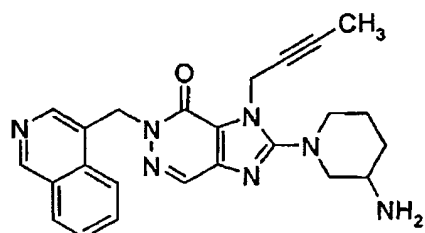
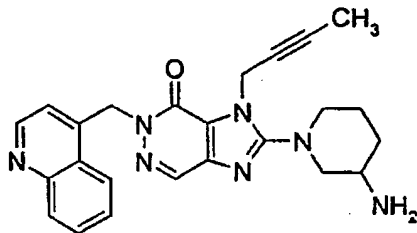
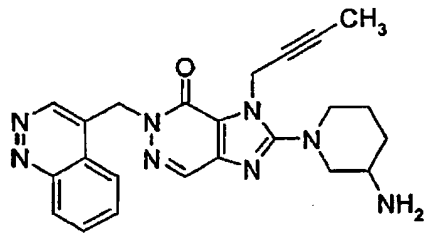
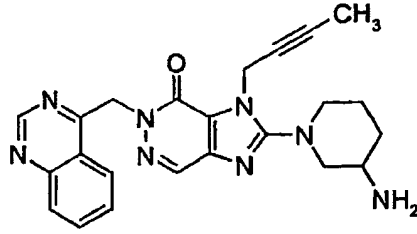
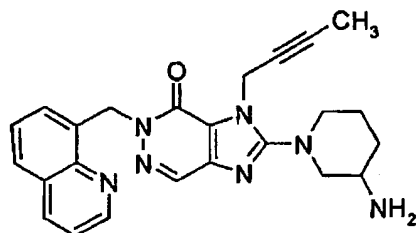
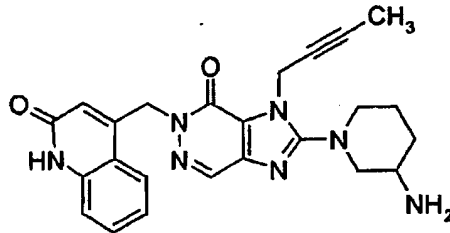
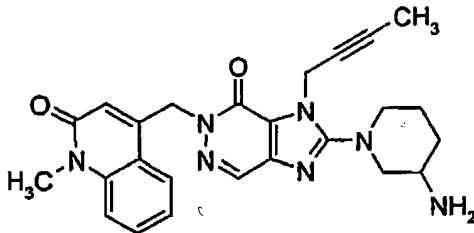
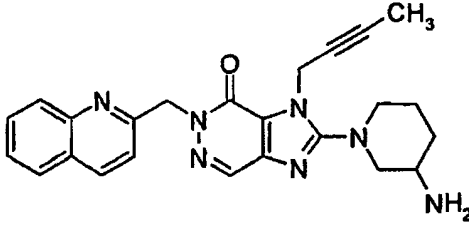
(71)	 <chem>CC#CCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)NS(=O)(=O)C)C(=O)N1CCCCN1</chem>	(72)	 <chem>CC#CCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)NC(=O)C)C(=O)N1CCCCN1</chem>
(73)	 <chem>CC#CCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)OC(=O)NCC)C(=O)N1CCCCN1</chem>	(74)	 <chem>CC#CCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)NC(=O)C)C(=O)N1CCCCN1</chem>
(75)	 <chem>CC#CCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)NC(=O)C)C(=O)N1CCCCN1</chem>	(76)	 <chem>CC#CCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)NC(=O)C1CC1)C(=O)N1CCCCN1</chem>
(77)	 <chem>CC#CCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)OC)C(=O)N1CCCCN1</chem>	(78)	 <chem>CC#CCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)C=C)C(=O)N1CCCCN1</chem>
(79)	 <chem>CC#CCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)OC(=O)NCC)C(=O)N1CCCCN1</chem>	(80)	 <chem>CC#CCN1CCN(C1)c2nc3c(nc(=O)n3C(=O)N2Cc4ccc(cc4)OC(=O)NCC)C(=O)N1CCCCN1</chem>

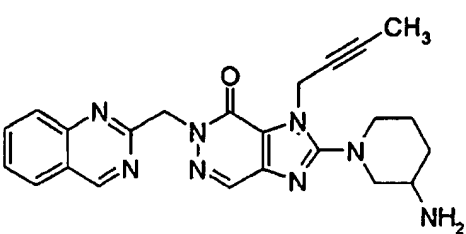
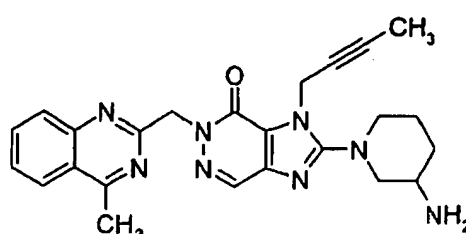
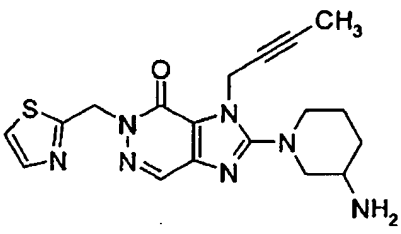
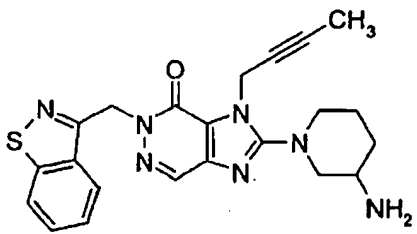
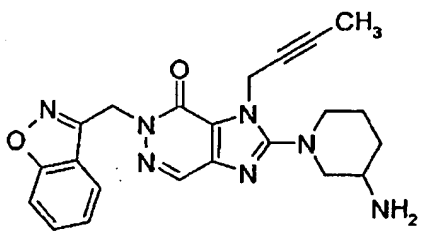
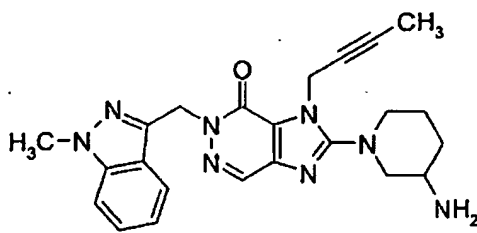
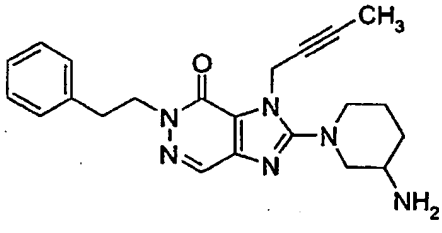
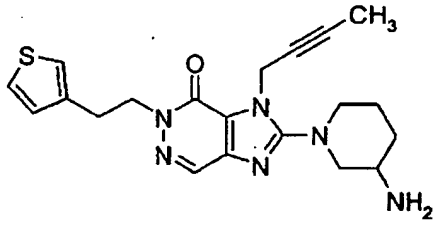
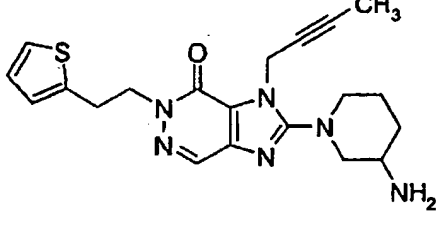
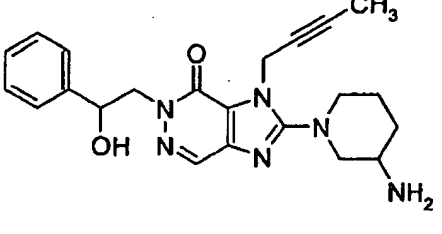
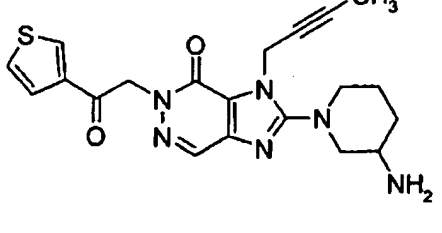
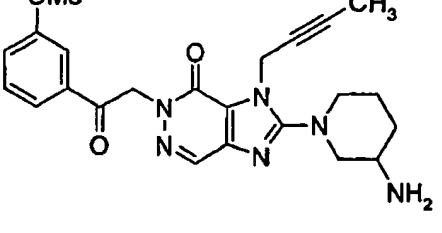
(81)	 <chem>CC(=C)CN1CCN(C1)C2=CN3C(=O)N(CCN3C2=CC=C4C(=O)NC(=O)C4)C5=CC=CC=C5</chem>	(82)	 <chem>CC(=C)CN1CCN(C1)C2=CN3C(=O)N(CCN3C2=CC=C4C(=O)NC(=O)C4)C5=CC=CC=C5</chem>
(83)	 <chem>CC(=C)CN1CCN(C1)C2=CN3C(=O)N(CCN3C2=CC=C4C(=O)NC(=O)C4)C5=CC=CC=C5</chem>	(84)	 <chem>CC(=C)CN1CCN(C1)C2=CN3C(=O)N(CCN3C2=CC=C4C(=O)NC(=O)C4)C5=CC=CC=C5</chem>
(85)	 <chem>CC(=C)CN1CCN(C1)C2=CN3C(=O)N(CCN3C2=CC=C4C(=O)NC(=O)C4)C5=CC=CC=C5</chem>	(86)	 <chem>CC(=C)CN1CCN(C1)C2=CN3C(=O)N(CCN3C2=CC=C4C(=O)NC(=O)C4)C5=CC=CC=C5</chem>
(87)	 <chem>CC(=C)CN1CCN(C1)C2=CN3C(=O)N(CCN3C2=CC=C4C(=O)NC(=O)C4)C5=CC=CC=C5</chem>	(88)	 <chem>CC(=C)CN1CCN(C1)C2=CN3C(=O)N(CCN3C2=CC=C4C(=O)NC(=O)C4)C5=CC=CC=C5</chem>
(89)	 <chem>CC(=C)CN1CCN(C1)C2=CN3C(=O)N(CCN3C2=CC=C4C(=O)NC(=O)C4)C5=CC=CC=C5</chem>	(90)	 <chem>CC(=C)CN1CCN(C1)C2=CN3C(=O)N(CCN3C2=CC=C4C(=O)NC(=O)C4)C5=CC=CC=C5</chem>

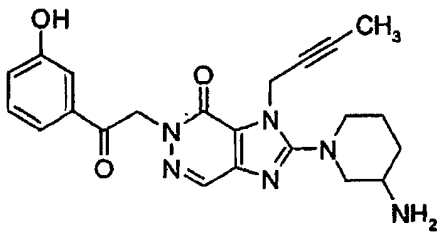
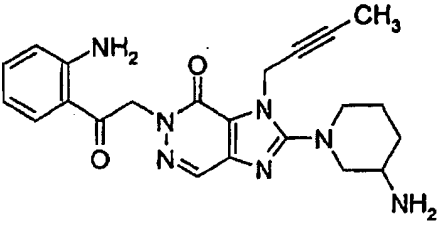
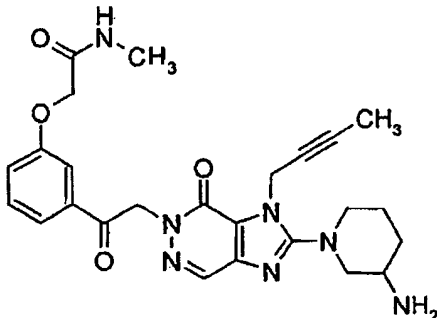
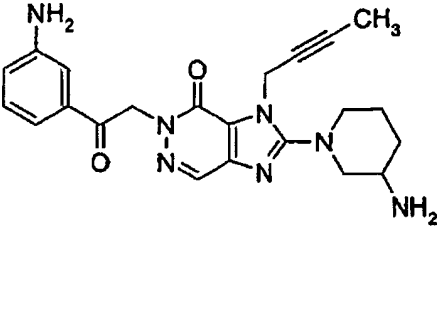
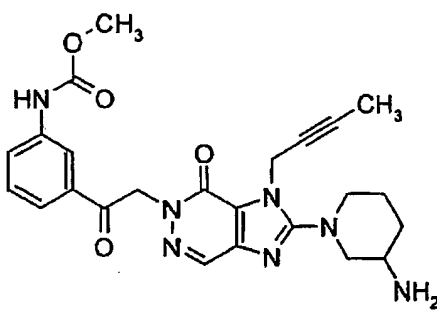
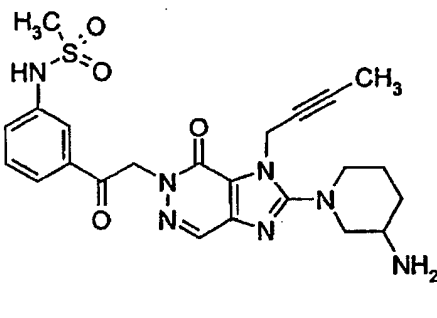
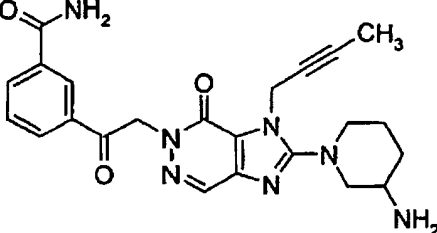
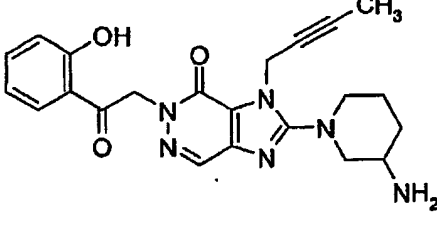
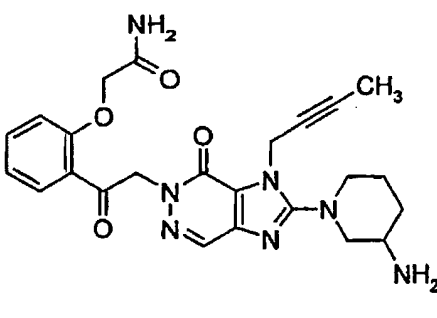
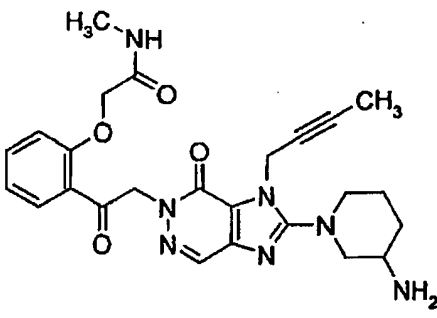
(91)		(92)	
(93)		(94)	
(95)		(96)	
(97)		(98)	
(99)		(100)	

(101)		(102)	
(103)		(104)	
(105)		(106)	
(107)		(108)	
(109)		(110)	

(111)		(112)	
(113)		(114)	
(115)		(116)	
(117)		(118)	
(119)		(120)	
(121)		(122)	

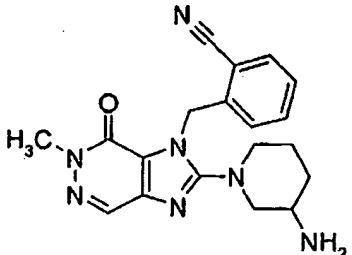
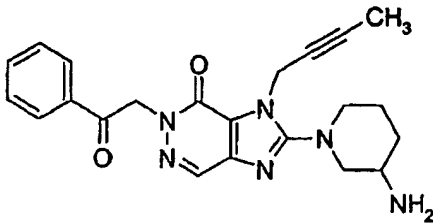
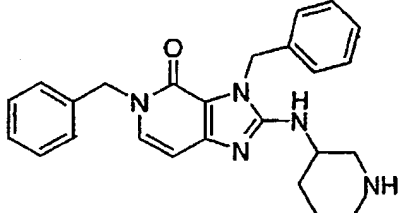
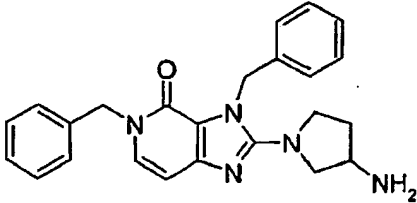
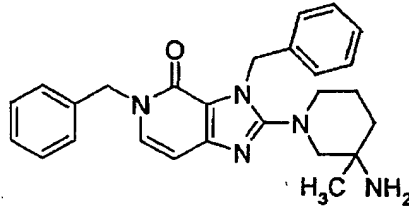
(123)		(124)	
(125)		(126)	
(127)		(128)	
(129)		(130)	
(131)		(132)	
(133)		(134)	

(135)		(136)	
(137)		(138)	
(139)		(140)	
(141)		(142)	
(143)		(144)	
(145)		(146)	

(147)		(148)	
(149)		(150)	
(151)		(152)	
(153)		(154)	
(155)		(156)	

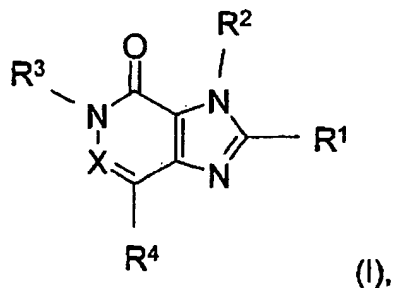
(157)		(158)	
(159)		(160)	
(161)		(162)	
(163)		(164)	
(165)		(166)	

(167)	 <chem>CCNC(=O)COc1ccccc1C(=O)CN2C(=O)c3ccn(CCN4CCCCC4N)c3nc2=O</chem>	(168)	 <chem>CC(=C)CN1C(=O)c2ccn(CCN3CCCCC3N)c2nc1=OCC(=O)Nc4ccccc4</chem>
(169)	 <chem>CC(=C)CN1C(=O)c2ccn(CCN3CCCCC3N)c2nc1=OCC(=O)Nc4ccccc4</chem>	(170)	 <chem>CC(=C)CN1C(=O)c2ccn(CCN3CCCCC3N)c2nc1=OCCNc4ccc5ccncc5c4</chem>
(171)	 <chem>CC(=C)CN1C(=O)c2ccn(CCN3CCCCC3N)c2nc1=OCC(=O)Nc4ccccc4</chem>	(172)	 <chem>CC(=C)CN1C(=O)c2ccn(CCN3CCCCC3N)c2nc1=OCCNc4ccc5ccncc5c4</chem>
(173)	 <chem>CC(=C)CN1C(=O)c2ccn(CCN3CCCCC3N)c2nc1=OCC(=O)Nc4ccccc4</chem>	(174)	 <chem>CC(=C)CN1C(=O)c2ccn(CCN3CCCCC3N)c2nc1=OCC(=O)Nc4ccccc4</chem>
(175)	 <chem>CC(=C)CN1C(=O)c2ccn(CCN3CCCCC3N)c2nc1=OCC(=O)Nc4ccccc4</chem>	(176)	 <chem>CC(=C)CN1C(=O)c2ccn(CCN3CCCCC3N)c2nc1=OCCNc4ccc5ccncc5c4</chem>

(177)		(178)	
(179)		(180)	
(181)			

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

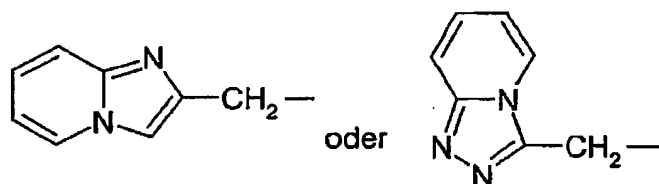
R¹ eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminogruppe substituiert ist und durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine 6- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Position durch eine -NH- Gruppe ersetzt ist,

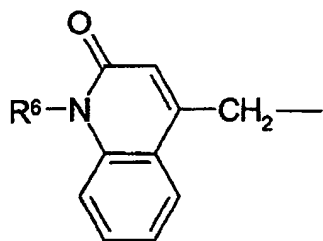
oder eine durch eine C₁₋₃-Cycloalkylgruppe substituierte Aminogruppe,

wobei die C₁₋₃-Cycloalkylgruppe durch eine Aminogruppe substituiert ist oder ein Kohlenstoffatom in 3-Position der C₁₋₃-Cycloalkylgruppe durch eine -NH- Gruppe ersetzt ist,

R^2 eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,
 eine lineare oder verzweigte C_{3-8} -Alkenylgruppe,
 eine C_{3-5} -Alkinylgruppe,
 eine C_{3-7} -Cycloalkylmethylgruppe,
 eine C_{5-7} -Cycloalkenylmethylgruppe,
 oder eine Furylmethyl-, Thienylmethyl-, Pyrrolylmethyl-, Thiazolylmethyl-, Imidazolylmethyl-, Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyridazinylmethyl- oder Pyrazinylmethylgruppe,
 R^3 eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe,
 eine gegebenenfalls im Arylteil durch eine Methoxygruppe substituierte Phenyl- C_{1-3} -alkyl- oder Naphthyl- C_{1-3} -alkylgruppe,
 eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,
 eine Phenylcarbonylmethylgruppe,
 in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, (C_{1-3} -Alkylamino)-carbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, [Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino]-carbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonylamino-, C_{3-6} -Cycloalkyl-carbonylamino-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,
 eine Thienylcarbonylmethylgruppe,
 eine Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe,
 wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei oder drei Stickstoffatome enthält,
 und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann
 und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ankondensierten Phenylrings erfolgen kann,
 eine bicyclische Heteroarylmethylgruppe gemäß einer der Formeln



oder eine Gruppe der Formel



in der R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,
 und R^4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,
 wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome aufweisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können,
 und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,
 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel $C-R^5$,

wobei R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

R^1 eine Piperazin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-Amino-3-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-pyrrolidin-1-yl-, 1,4-Diazepan-1-yl-, (2-Amino-cyclohexyl)-amino- oder Piperidin-3-yl-aminogruppe,

R^2 eine Benzylgruppe, in der der Phenylrest durch ein oder zwei Fluoratome oder durch eine Cyanogruppe substituiert sein kann,

eine lineare oder verzweigte C_{3-8} -Alkenylgruppe,

eine Propin-3-yl- oder But-2-in-4-ylgruppe,

eine Cyclopropylmethylgruppe,

eine C_{5-7} -Cydoalkenylmethylgruppe,

oder eine Furylmethyl- oder Thienylmethylgruppe,

R^3 eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls im Arylteil durch eine Methoxygruppe substituierte Phenyl- C_{1-2} -alkyl- oder Naphthyl- C_{1-2} -alkylgruppe,

eine 2-Phenyl-2-hydroxy-ethylgruppe,

eine Phenylcarbonylmethylgruppe,

in der die Phenylgruppe durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, (C_{1-3} -Alkylamino)-carbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, [Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino]-carbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkyl-carbonylamino-, C_{3-6} -Cycloalkyl-carbonylamino-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Thienylcarbonylmethylgruppe,

eine Thienylethylgruppe,

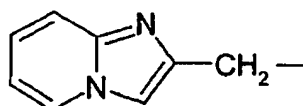
eine Heteroaryl-methylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck „Heteroarylgruppe“ eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Thienylgruppe zu verstehen ist,

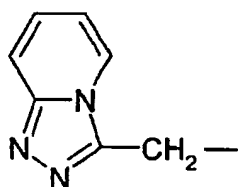
und wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten monocyclischen Heteroarylgruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann

und die Bindung über ein Atom des heterocyclischen Teils oder des ankondensierten Phenylrings erfolgen kann,

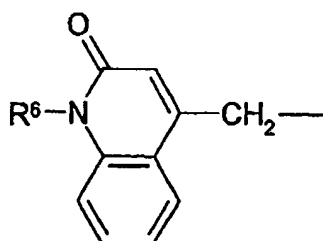
eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methylgruppe der Formel



eine 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl-gruppe der Formel



oder eine Gruppe der Formel



in der R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

und R^4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

wobei die in den Definitionen enthaltenen Alkyl- und Alkoxygruppen, die mehr als zwei Kohlenstoffatome auf-

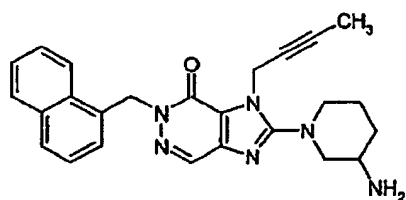
weisen, soweit nichts anderes erwähnt wurde, geradkettig oder verzweigt sein können, und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der X, R², R³ und R⁴ wie in Anspruch 2 erwähnt definiert sind und R¹ eine 3-Amino-piperidin-1-yl-gruppe bedeutet, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

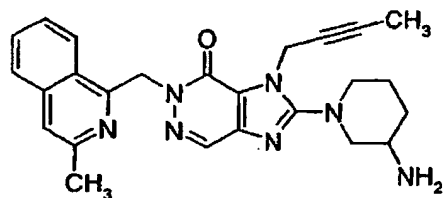
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der X, R¹, R³ und R⁴ wie in Anspruch 2 erwähnt definiert sind und R² eine 3-Methylallyl-, eine 3,3-Dimethylallyl- oder eine But-2-in-4-ylgruppe bedeutet, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

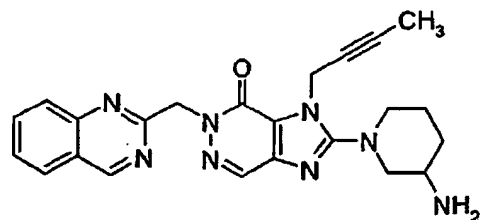
(1) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(naphthalin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



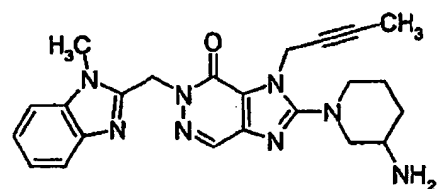
(2) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but2-ynyl-5-(3-methyl-isoquinolin-1-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



(3) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(chinazolin-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



(4) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-but-2-ynyl-5-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



sowie deren Enantiomere und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren.

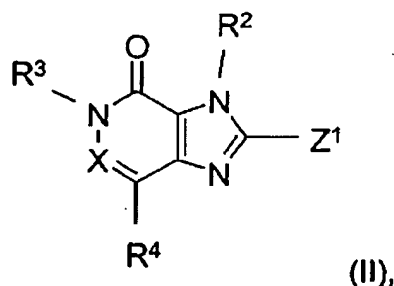
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines Salzes gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

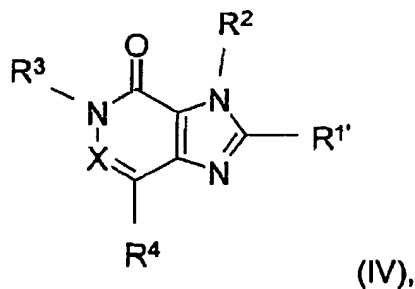
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der X, R², R³ und R⁴ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und Z¹ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom oder eine C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der R¹ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, umgesetzt wird oder
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



In der R², R³ und R⁴ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und R¹ eine der eingangs für R¹ erwähnten Gruppen bedeutet, in der die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, entschützt wird und
gewünschtenfalls anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, über-

DE 102 56 264 A1 2004.06.24

geführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen